

Medical appliance to be introduced into the body

Patent number: DE3228849
Publication date: 1984-02-09
Inventor: BAUSER HERBERT DR RER NAT (DE); BIRKNER
KLAUS DIPL ING (DE); GEBHARDT KARL FRIEDRICH
DR RER (DE); HELLWIG GUENTER DR RER NAT
(DE); SCHINDLER BERND DR RER NAT (DE); CHMIEL
HORST PROF DR ING (DE); WAGNER WOLFGANG
PROF DR MED (DE); DETTMAR HERMANN PROF DR
MED (DE)
Applicant: FRAUNHOFER GES FORSCHUNG (DE)
Classification:
- **International:** A61M25/00; A01N25/34; A01N59/00; A01N59/20
- **European:** A61L29/10R; A61L29/16
Application number: DE19823228849 19820802
Priority number(s): DE19823228849 19820802

Abstract of DE3228849

The appliance is, in particular, a urethral catheter and has a coating of at least one substance which releases microbicidal metal ions, in the form of a metal, preferably gold, silver or copper, or of a metal compound, and of a substance which promotes the release of metal ions and does not contain the same metal or the same metal compound, preferably elemental carbon or titanium.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE IS BLANK



DEUTSCHES
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: P 32 28 849.2
22 Anmeldetag: 2. 8. 82
43 Offenlegungstag: 9. 2. 84

51 Int. Cl. 3:
A 61 M 25/00
A 01 N 25/34
A 01 N 59/00
A 01 N 59/20

71 Anmelder:

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
angewandten Forschung e.V., 8000 München, DE

72 Erfinder:

Bauser, Herbert, Dr.rer.nat.; Birkner, Klaus,
Dipl.-Ing.; Gebhardt, Karl Friedrich, Dr.rer.nat.;
Hellwig, Günter, Dr.rer.nat.; Schindler, Bernd,
Dr.rer.nat., 7000 Stuttgart, DE; Chmiel, Horst, Prof.
Dr.-Ing. habil., 7250 Leonberg, DE; Wagner,
Wolfgang, Prof. Dr.med., 4150 Krefeld, DE; Dettmar,
Hermann, Prof. Dr.med., 4000 Düsseldorf, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 In den Körper einzuführendes medizinisches Gerät

In den Körper einzuführendes medizinisches Gerät, insbe-
sondere Harnröhrenkatheter, mit einem Überzug aus minde-
stens einer mikrobentötende Metallionen abgebenden Sub-
stanz in Form eines Metalls, vorzugsweise Gold, Silber oder
Kupfer, bzw. einer Metallverbindung, sowie aus einer die
Metallionenabgabe fördernden, nicht das gleiche Metall bzw.
die gleiche Metallverbindung enthaltenden Substanz, vor-
zugsweise elementarer Kohlenstoff oder Titan. (32 28 849)

DE 32 28 849 A 1

8000 München 19

Patentansprüche

1. In den Körper einzuführendes medizinisches Gerät,
insbesondere Harnröhrenkatheter, mit einem Überzug, der
mikrobentötende Metallionen abgibt,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a ß

- 5 der Überzug (3, 4, 6) aus mindestens einer Metallionen
abgebenden Substanz in Form eines Metalls bzw. einer
Metallverbindung, sowie einer die Metallionenabgabe
fördernden, nicht das gleiche Metall bzw. die gleiche
Metallverbindung enthaltenden Substanz besteht.

- 10 2. Gerät nach Patentanspruch 1,

g e k e n n z e i c h n e t d u r c h

Gold, Silber, Kupfer bzw. deren Verbindungen als
Metallionen abgebende Substanzen (4).

3. Gerät nach Patentanspruch 1,

- 15 g e k e n n z e i c h n e t d u r c h

elementaren Kohlenstoff als die Metallionenabgabe
fördernde Substanz (3).

4. Gerät nach Patentanspruch 1,

gekennzeichnet durch

Titan als die Metallionenabgabe fördernde Substanz (3)

5. Gerät nach Patentanspruch 1,

5 dadurch gekennzeichnet, daß

sich zwischen dem Gerät und dem Überzug eine haftvermittelnde Schicht (2) befindet.

6. Gerät nach Patentanspruch 5,

gekennzeichnet durch eine

10 haftvermittelnde Schicht aus elementarem Kohlenstoff.

7. Gerät nach Patentanspruch 5,

gekennzeichnet durch

eine haftvermittelnde Schicht aus Polyurethan.

8. Gerät nach Patentanspruch 1 und einem der Ansprüche
15 2 bis 7,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Metallionen abgebende Substanz (4) über die die Ionenabgabe fördernde Substanz (3) geschichtet ist.

9. Gerät nach Patentanspruch 1 und einem der Ansprüche 2 bis 7,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a ß

5

der Überzug aus einem Gemenge (6) aus der Metallionen
abgebenden und der Ionenabgabe fördernden Substanz,
insbesondere aus einem ein solches Gemenge enthaltenden,
gewebsverträglichem Polymer, vorzugsweise einem Poly-
siloxan oder Polyolefin, besteht.

10

10. Gerät nach Patentanspruch 1 und einem der Ansprüche 2 bis 9,

d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , d a ß

sich auf dem Überzug eine poröse Schicht aus einer
gewebsverträglichen Substanz (5) befindet.

11. Gerät nach Patentanspruch 10,

15

g e k e n n z e i c h n e t d u r c h

elementaren Kohlenstoff als gewebsverträgliche Substanz.

12. Gerät nach Patentanspruch 10,

g e k e n n z e i c h n e t d u r c h

20

ein Polymer als gewebsverträgliche Substanz, ins-
besondere ein Polysiloxan, ein Polyolefin oder ein
Polyfluorcarbon.

8000 München 19

In den Körper einzuführendes medizinisches Gerät
=====

Die Erfindung betrifft ein in den Körper einzuführendes
medizinisches Gerät, insbesondere Harnröhrenkatheter, mit
einem Überzug, der mikrobentötende Metallionen abgibt.

5 Aus der DE-OS 27 20 776 ist es bekannt, einen Harnröhren-
katheter mit einem Kupfer, Silber oder Gold enthaltenden Über-
zug zu versehen, der zufolge eines auf die Abgabe von Ionen
dieser Metalle zurückgeführten oligodynamischen Effekts anti-
bakteriell wirken soll. Die antibakterielle Wirkung dieses Über-
zugs erreicht indessen, wie sich gezeigt hat, nicht jenen Grad
10 der zur Erzielung eines effektiven Schutzes gegen bakterielle
Infektionen zu fordern ist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die mikrobentötende
Wirkung von Überzügen der in Rede stehenden medizinischen Ge-
räte zu verbessern, insbesondere zu steigern. Diese Aufgabe
15 wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß der Überzug aus min-
destens einer Metallionen abgebenden Substanz in Form eines
Metalls bzw. einer Metallverbindung, sowie einer die Metall-
ionenabgabe fördernden, nicht das gleiche Metall bzw. die
gleiche Metallverbindung enthaltenden Substanz besteht.

20 Als "Metallverbindungen" werden im Sinne der Erfindung Metall-
salze, -oxide, -nitride, -carbide, -legierungen und metallorga-
nische Verbindungen verstanden.

Als die Metallionenabgabe fördernde Substanzen gelangen gemäß
besonders vorteilhaften Ausbildungen der Erfindung elementarer
25 Kohlenstoff oder Titan zur Anwendung.

Als "elementarer Kohlenstoff" werden im Sinne der Erfindung amorpher Kohlenstoff, Graphit, turbostratischer Kohlenstoff oder teilkristalline Kohlenstoffe mit hexagonalen Kristallitstrukturen verstanden.

5 Gemäß Weiterbildungen der Erfindung wird der aus einer Metall-
ionen abgebenden und einer die Ionenabgabe fördernden Substanz
bestehende Überzug besonders zweckmäßig dadurch gebildet, daß
die Metallionen abgebende Substanz über die die Ionenabgabe fö-
dernde geschichtet wird oder daß der Überzug aus einem Gemenge
10 aus der Metallionen abgebenden und der die Ionenabgabe för-
dernden Substanz, insbesondere aus einem ein solches Gemenge ent-
haltenden, gewebsverträglichem Polymer, vorzugsweise einem
Polysiloxan oder Polyolefin, besteht.

15 Für den Fall, daß sich bei dem Material, aus dem das Gerät
besteht, bspw. Latex oder Silikon, Probleme hinsichtlich der
Haftfestigkeit des Überzugs ergeben, wird zwischen dem Gerät
und dem Überzug eine haftvermittelnde Schicht vorgesehen, die
gemäß Weiterbildungen der Erfindung aus elementarem Kohlenstoff
oder aus Polyurethan besteht.

20 Gemäß einer Weiterbildung der Erfindung befindet sich auf dem
Überzug eine poröse Schicht aus einer gewebsverträglichen Sub-
stanz. Dafür erweisen sich elementarer Kohlenstoff oder ein
Polymer, insbesondere ein Polysiloxan, ein Polyolefin oder ein
Polyfluorcarbon gemäß einer Weiterbildung der Erfindung als
25 besonders vorteilhaft. Mit dieser Schicht werden Ablagerungen
auf dem Überzug bzw. Inkrustationen verhindert. Die Porosi-
tät dieser Schicht ist im Zuge ihres Aufbringens steuerbar.
Von dem Grad der Porosität hängt andererseits der Durchsatz der
antimikrobiell wirksamen Metallionen ab. Damit ergibt sich die
30 Möglichkeit, über die Porosität dieser Schicht die mikrobe-
nabtötende Wirkung des Überzugs gemäß der Erfindung einzustellen.

Die Erfindung ist vorteilhaft anzuwenden bei allen medizinischen Geräten, mit deren Einführung in den Körper das Risiko einer mikrobiellen Infektion verbunden ist. Dieses Risiko ist naturgemäß mit der Dauer des Kontakts zwischen Gerät und Körper wofür als Beispiel das Risiko der mit der Liegedauer eines Verweilkatheters verknüpften aufsteigenden Harnröhreninfektion stehen mag. Die Erfindung ist daher vorzugsweise, aber nicht ausschließlich, bei solchen Geräten anzuwenden, die nicht nur vorübergehend in den Körper eingeführt werden, sondern bestimmungsgemäß länger dort verweilen sollen, wie bspw. Dauerkatheter und Drains. Als Mittel der Antiseptik bietet sie sich da hinaus bei anderen Geräten der in Rede stehenden Art, wie bei Sonden und Endoskopen, an.

Mit der Erfindung wird allgemein der Vorteil einer intensiver und damit zuverlässigeren antimikrobiellen Wirkung erzielt. Darüber hinaus ergibt sich ein weiterer wesentlicher Vorteil, wenn gemäß der Erfindung elementarer Kohlenstoff als die Metationenabgabe fördernde Substanz eingesetzt wird, weil dieser Kohlenstoff zugleich die Funktion einer haftvermittelnden Schicht gemäß der Erfindung übernehmend kann. Damit wird das Problem der Haftfestigkeit eines metallhaltigen Überzugs der in Rede stehenden Art, das sich insbesondere dann stellt, wenn das betreffende Gerät selbst nicht aus Metall, sondern, wie bspw. Katheter und Drains, aus einem organischen Stoff wie Latex oder dergl. besteht, in besonders eleganter Weise gelöst.

Die Erfindung wird nachfolgend hinsichtlich ihrer Realisierung und ihrer antimikrobiellen Eigenschaften anhand der Figuren erläutert. Von diesen zeigen

- die schematischen, nicht maßstäblichen Figuren 1 und 2 verschiedene Möglichkeiten der Bildung eines Überzugs gemäß der Erfindung ;
- die Figuren 3 bis 5 die antimikrobielle Wirksamkeit von Überzügen gemäß der Erfindung, verglichen mit Überzügen herkömmlicher Art unter jeweils gleichen Versuchsbedingungen.

Die Schnittdarstellung gemäß der Figur 1 veranschaulicht eine schichtweise aufgebauten Überzug gemäß der Erfindung auf eine zylindrisch geformten, in den Körper einzuführenden medizinischen Gerät 1. Mit 2 ist eine unmittelbar auf das Gerät 1 aufgetragene haftvermittelnde Schicht bezeichnet, die erfindungsgemäß vorzugsweise aus elementarem Kohlenstoff oder aus Polyurethan besteht. Auf diese Schicht folgt die die Metallionenabgabe fördernde Schicht 3, für die gemäß der Erfindung vorzugsweise elementarer Kohlenstoff oder Titan in Betracht kommt.

Bei Verwendung von elementarem Kohlenstoff können die Schicht 2 und 3 zu einer Schicht vereint werden, die sowohl haftvermittelnd als auch die Metallionenabgabe fördernd wirkt.

Als Material für die darauf folgende, Metallionen abgebende Schicht 4 kommen erfindungsgemäß Gold, Silber oder Kupfer bzw. deren Verbindungen in Betracht. Wie stark diese Schicht sein muß, hängt vom Verhalten des Körpergewebes ab, mit dem das medizinische Gerät bzw. die Schicht 4 in Kontakt kommt. Ist bei einem Verlust wirksamer Metallionen durch Abschwemmen infolge von Exsudationen, Eiterungen oder dergl. zu rechnen wie im Falle eines Dauerkatheters bei einer bereits vorhandenen Harnröhreninfektion, so wird man die Schicht 4 so bemessen, daß der Verlust durch eine verstärkte Ionenabgabe kompensiert wird.

Die Schichtenfolge wird abgeschlossen durch die Schicht 5 aus einer gewebsverträglichen Substanz, wofür erfindungsgemäß vorzugsweise elementarer Kohlenstoff oder ein Polymer, insbesondere ein Polysiloxan, ein Polyolefin oder ein Polyfluorcarbon in Betracht kommen.

Figur 2 zeigt eine Modifikation des Überzugs gemäß der Figur 1 bei der an die Stelle der dortigen Schichten 3 und 4 erfindungsgemäß ein Gemenge 6 aus der Metallionen abgebenden und die Ionenabgabe fördernden Substanz, insbesondere ein ein solches Gemenge enthaltendes, gewebsverträgliches Polymer, vorzugsweise ein Polysiloxan oder Polyolefin, treten.

Ein Überzug mit den Schichten 2 bis 4 gemäß der Figur 1 kann bspw. in der Weise gefertigt werden, daß zunächst das medizinische Gerät mit einer schwach oxidierenden Säure, vorzugsweise Schwefelsäure, Phosphorsäure oder einem Gemisch aus Schwefel- und Phosphorsäure, vorbehandelt wird, um eine Beschichtung mit einem Material, das einigermaßen haften soll, zu ermöglichen. Sodann erfolgt die Bildung einer haftvermittelnden Schicht 2, bspw. einer 10 nm bis 100 nm dicken Schicht aus elementarem Kohlenstoff, die zugleich die Ionenabgabe fördernde Funktion der Schicht 3 übernimmt. Auf dieser Schicht wird dann die das Metallionen abgebende Metall bzw. dessen Verbindung enthaltende Schicht 4 mit einer Dicke zwischen 0,1 μm und 5 μm abgeschieden, und zwar vorzugsweise durch Kathodenzerstäubung. Als günstig erweist es sich, die Abscheidung nicht in reiner Edelgasatmosphäre, sondern in Gegenwart eines gewissen Anteils an Sauerstoff vorzunehmen; in diesem Fall kann auf eine Nachbehandlung häufig verzichtet werden. Eine andere Möglichkeit ist das Aufstäuben von Silberhalogeniden, Kupferhalogeniden oder dergl.

Die Schicht 4 kann dann in gasförmiger oder flüssiger Phase nachbehandelt werden, bspw. in einer Atmosphäre aus Chlorgas, Bromdampf oder Joddampf. Diese Nachbehandlung hat den Sinn, einen Teil des metallisch abgeschiedenen Golds, Silbers oder Kupfers in eine ionogene Bindung zu überführen, um die primär auf den Einfluß der die Metallionenabgabe fördernden Substanz zurückzuführende Stimulierung der antimikrobiellen Wirksamkeit zu verstärken.

Die Figuren 3 bis 5 zeigen die Ergebnisse bakteriologischer Tests mit Harnröhrenkathetern, die mit einem herkömmlichen antibakteriell wirksamen Überzug einerseits und mit antimikrobiell wirksamen Überzügen gemäß der Erfindung andererseits versehen worden sind. Für diese Tests wurden Kulturen von *Escherichia coli* in definierter Weise auf Membranfilter gebracht. Die Filter wurden in Petrischalen auf vorher befeuchtete Endo-Agar-Nährkartonscheiben gelegt. Auf die Filter wurden kurze, aus den beschichteten Kathetern herausgeschnittene

9

tete Endo-Agar-Nährkartonscheiben gelegt. Auf die Filter wurden kurze, aus den beschichteten Kathetern herausgeschnittene Stücke als zu untersuchende Proben aufgelegt. Die so präparierten Proben waren dann ca. 20 Stunden bei 37° im Brutschrank. Die antibakterielle Wirksamkeit zeigt sich im Ausbilden eines bakterienfreien Hofes rings um die Proben, der auch nach weiterer Brüten von 3 Tagen noch erhalten, d.h. nicht überwachsen war.

Figur 3 zeigt links eine Probe, bei der die Schichten 2 und 3 gemäß der Figur 1 aus elementarem Kohlenstoff und die Schicht 4 aus Silberjodid bestehen; in Kurznotation "(2,3):C - 4:AgJ". Als Zeichen der antibakteriellen Wirksamkeit hat sich ein ausgeprägter bakterienfreier Hof gebildet. Im Vergleich damit zeigt die in der Figur 3 rechts befindliche Probe mit einem herkömmlichen Silberüberzug keine Hofbildung und somit praktisch keine antibakterielle Wirkung (der helle, halbmondförmige Bereich im inneren Teil ist durch unzureichende Auflage des Filterpapiers auf dem Nährkarton, also nicht durch einen mit der Probe zusammenhängenden Effekt, zustande gekommen).

In der Figur 4 ist links eine Probe mit der Schichtenfolge "(2,3):C - 4:Ag" und rechts eine Probe mit der Schichtenfolge "(2,3):C - 4:Ag₂O" zu sehen. Beide Proben sind, wie die Hofbildungen zeigen, ausgeprägt antibakteriell wirksam. Eindeutige antibakterielle Wirkung ist schließlich gemäß der Figur 5 auch bei einer Probe mit der Schichtenfolge "(2,3):C - 4:Ag - 5 festzustellen.

-10-
Leerseite

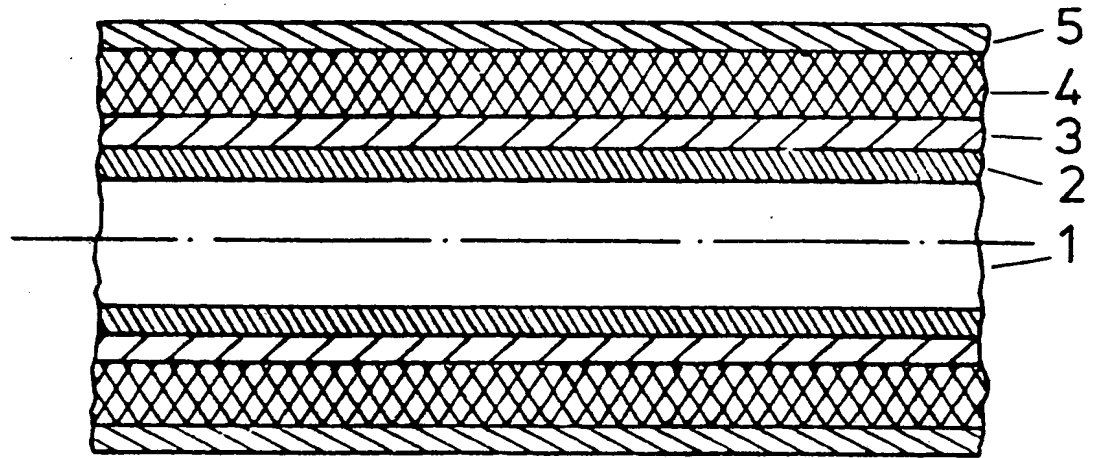


Fig. 1

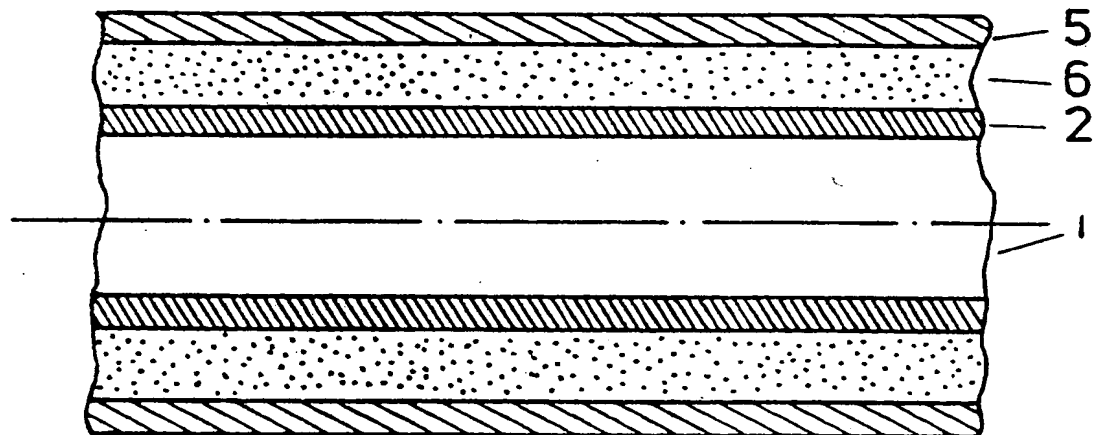


Fig. 2

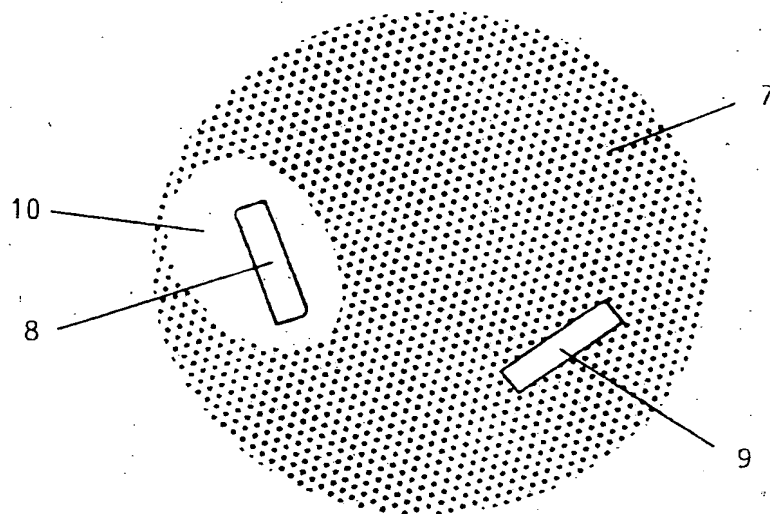


Fig. 3

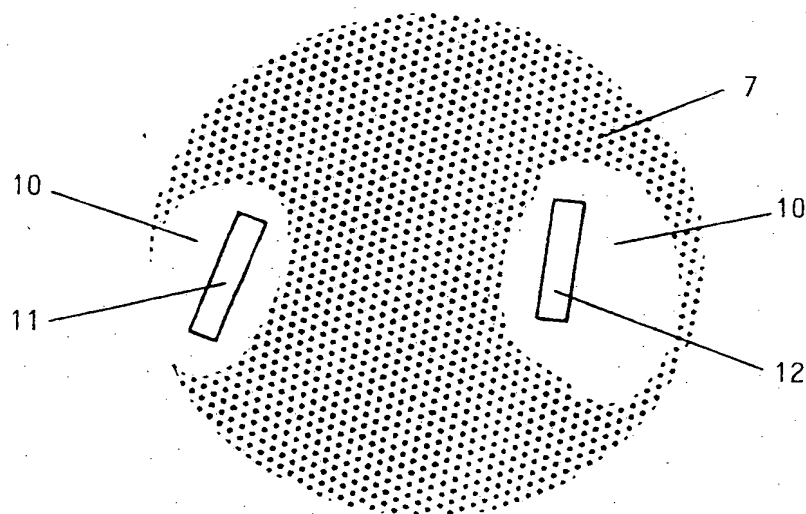


Fig. 4

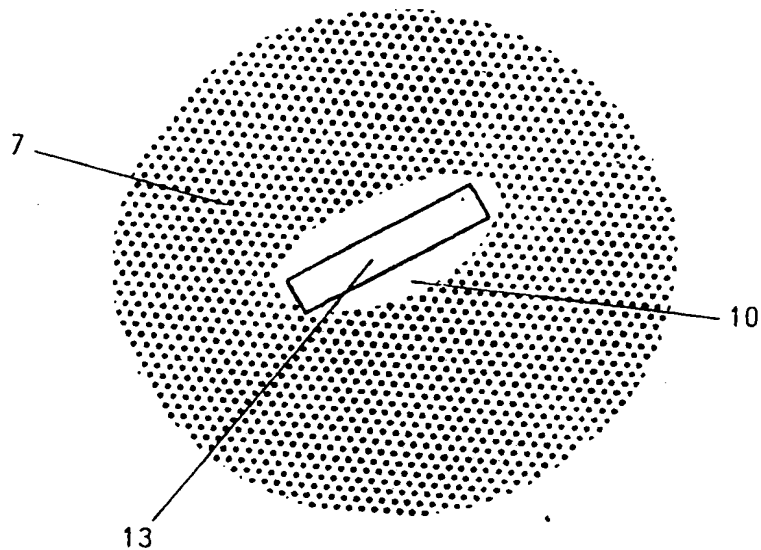


Fig. 5